

腎細胞癌に対する抗癌剤動脈内注入療法の検討

筑波大学臨床医学系泌尿器科（主任：北川龍一教授）

林 正 健 二・加 納 勝 利
高 橋 茂 樹・矢 崎 恒 忠
小 川 由 英・石 川 悟
根 本 真 一・飯 泉 達 夫
武 島 仁・北 川 龍 一CLINICAL STUDY OF INTRA-ARTERIAL INFUSION
OF CANCER CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS IN THE
TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMAKenji RINSHO, Shori KANO, Shigeki TAKAHASHI, Tsunetada YAZAKI,
Yoshihide OGAWA, Satoru ISHIKAWA, Shinichi NEMOTO,
Tatsuo IZUMI, Hitoshi TAKESHIMA and Ryuichi KITAGAWA*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Tsukuba University
(Chairman: Professor R. Kitagawa, M.D.)*

Since 1977, 16 patients with renal cell carcinoma received intra-arterial infusion chemotherapy. Nine of the tumors were diagnosed to be at stage I, 2 at stage II and 5 at stage IV. For intra-arterial infusion a Teflon catheter was implanted into the abdominal aorta via the A. circumflexa femoris lateralis. After radical or palliative nephrectomy, MMC and 5-FU were infused once or twice a week; this therapy was continued for about one year. One patient with a stage I lesion and 4 patients with stage IV lesions died of cancer within 27 months after nephrectomy. Eleven of the patients who had stage I or II lesions are disease-free from 3 to 37 months after operation. Side effects were recognized in all cases. Myelosuppression and disorder of renal function were the main side effects, but they disappeared soon after cessation of chemotherapy.

Key words: Intra-arterial infusion, Cancer chemotherapeutic drugs, Renal cell carcinoma.

結 言

えたい。

腎細胞癌は発見時患者の3分の1以上がすでに転移をきたしており^{1,2)}放射線療法の効果はさほど期待できない^{3,4)}。それ故化学療法的重要性は明白であるが、薬剤の選択、投与方法はいずれも確立されておらず、暗中模索の段階にあると言えよう。

われわれは腎細胞癌の治療にあたり、手術後抗癌剤の長期動脈内注入療法を施行してきた。主たる目的は術後の再発予防であるが、以下われわれの手技を紹介するとともに、治療効果、副作用などにつき検討を加

対象および方法

1) 対 象

対象は1977年10月より1981年5月迄の3年8カ月間に、当大学附属病院および関連病院に入院し、組織学的に腎細胞癌と診断された19例である。このうち1例は慢性腎不全にて透析療法中であり、化学療法は断念した。また2例は高度の動脈硬化のため動脈内に注入用のカテーテルを挿入することができず、結局本療法を施行したのは16例である (Table 1)。

Table 1. 制癌剤の動注症例

No.	症 例	病 期	投与期間	投与薬剤量(総量)		副 作 用		予 後 (術後)
1	K. K. 57 ♂	IV	19M	MMC 130mg	5-FU 16.25g	蛋白尿		19M死
2	S. Y. 72 ♂	IV	13M	" 48	" 0.6	食思不振		29M死
3	K. K. 45 ♂	II	23M	" 136	" 1.5	腎機能障害 骨髄抑制		37M生
4	N. S. 52 ♂	I	14M	" 100	" 12.5	腎機能障害		37M生
5	K. T. 78 ♂	I	14M	" 50	5-FU 6.25 MTX 8.0	カテーテル感染 骨髄 肝・腎機能障害 抑制		30M死
6	F. O. 53 ♂	I	12M	" 108	5-FU 13.5	カテーテル感染		23M生
7	A. T. 52 ♀	I	15M	" 76	" 3.75	腎機能障害 骨髄抑制		18M生
8	K. K. 69 ♂	I	12M	" 98	" 12.25	食思不振 骨髄抑制		14M生
9	M. N. 56 ♂	IV	3 M		MTX 13.5	骨髄抑制		3 M死
10	M. I. 48 ♂	I	14M	MMC 108	5-FU 13.5	骨髄抑制		14M生
11	F. N. 54 ♀	I	13M	" 78	" 9.75	骨髄抑制		13M生
12	T. A. 76 ♂	IV	12M	" 60	" 7.5	皮膚の色素沈着		12M生
13	T. K. 55 ♂	I	10M	" 80	" 1.0	骨髄抑制		10M生
14	S. O. 66 ♂	IV	11M	ADM 150	MTX 77.5	食思不振		11M死*
15	T. S. 34 ♂	I	4 M	MMC 32	5-FU 8.0	食思不振		4 M生
16	K. N. 40 ♂	II	3 M	" 20	" 2.5	食思不振		3 M生

MMC=mitomycin c 5-FU=fluorouracil

MTX=methotrexate ADM=doxorubicin

* 本症例のみ術前、術後動注を施行した。

男性は14例、女性は2例であり、年齢は34歳より78歳までで平均年齢は57.6歳であった。

Robson ら⁵⁾の stage 分類に従えば、Iが9例、IIが2例、IIIが0で、IVが5例であった。

2) 方 法

われわれは悪性腎腫瘍の手術において、術中出血量の軽減および腫瘍細胞の散布防止を目的として、手術直前に mitomycin C を含ませた gelatin sponge (Spongel®: 山之内製薬) を用いた腎動脈の embolization を施行している。原則としてこのときに、動脈内注入用カテーテルの挿入を行った。

まず大腿前面の恥骨結合の外側約 10 cm の部位より下方に約 7 cm の皮膚切開を加える。皮下組織を剝離し、大腿動脈、大腿深動脈を確認した後、外回旋動脈を周囲組織より剝離する。カットダウンの要領で外回旋動脈に切開を加えて、腎動脈造影用のカテーテルを挿入し、最初に embolization を施行する。その後、このカテーテル内を通して内径 1 mm のテフロン製カテーテルを挿入し、血管造影用のカテーテルを抜去する。ついでカテーテルより造影剤を注入しながらレ線撮影を行う。術前に撮影した大動脈造影と比較して、大動脈内のカテーテルの先端が摘除予定腎の反対側の腎の腎動脈起始部の周辺部にあることを確認する。カテーテルを外回旋動脈に固定した後、長さ約 60 cm の三浦式ゾンデを用いてカテーテルを側腹部から前胸部鎖骨下に皮下を通して誘導し、鎖骨下で体表へ出して固定する。

この後根治的腎摘除術を行い、リンパ節は原則として大動脈の腫瘍側だけでなく反対側も廓清する。

手術後10ないし14日目より、週1~2回の割合で動脈内への抗癌剤注入を開始する。1回につき mitomycin C 2 mg, fluorouracil 250 mg を one shot, またはツルース注入器を用いて注入し、その後カテーテルの血栓による閉塞を防止するため、urokinase 6000 単位を注入した。

注入期間は1年(約50回注入)を目標としたが、症例によっては1年以上(最高23ヵ月)注入を続けた。

この間3~4週間に1度血液検査、肝・腎機能検査を行い、副作用を生じた場合は一時休薬とするか、mitomycin C のみを投与した。また stage IV の症例に対しては、上記の薬剤以外に doxorubicin や methotrexate も用いた。

結 果

1981年8月末の時点で16例中4例は本療法を継続中である。副作用そのほかの理由により1年未満で投与を中止したものは4例、1年間投与したもの5例、1年以上(最高2年)投与したもの3例であった。各薬剤の総投与量は Table 1. に示した。

stage I 9例のうち1例は、手術後1年2ヵ月で肺、骨に転移をきたし、手術後2年6ヵ月で全身転移のため死亡した。残りの8例および stage II の2例は健在である。

stage IV 5例のうち3例は1年7ヵ月以内に死亡

Table 2. 結 果
()内は継続中

stage	症例数	生存	死亡
I	9	7(3)	1
II	2	2	0
IV	5	1(1)	4

Table 3. 副作用 (16例中)

骨 髄 抑 制	8 例
腎機能障害	5 例
食 思 不 振	5 例
カテーテル感染	2 例
皮膚の色素沈着	1 例
肝機能障害	1 例

した。1例は2年5カ月後に死亡したがいずれも死因は癌死である (Table 2)。

副作用は全例にみられた (Table 3)。骨髄抑制が8例と最も多く、腎機能障害 (BUN・血清クレアチニンの上昇、蛋白尿の出現) 5例、食思不振5例、カテーテル感染2例、皮膚の色素沈着1例、肝機能障害 (GOT・GPT・アルカリフォスファターゼ値の上昇) 1例であった。

カテーテル感染は抗生剤の投与により、その他は一時的な休薬により多くは軽快したが、78歳および72歳の2症例では副作用のため本療法を中止せざるをえなかった。

考 察

里見ら¹¹⁾の腎細胞癌 202例を対象とした予後調査によれば、stage I でも10年間経過をみた場合23例中16例 (70%) に再発を認めている。

岩崎ら⁶⁾の 106例の予後調査では、5年生存率において stage I, II, III の間に著明な差はみられない。

それゆえ腎細胞癌の治療に携わる医師は、stage I, IIでも安心することなく、術後再発を防止するための治療を積極的に講じるべきであろう。このような考えに従い、われわれは stage I, II の症例に対しても、再発予防を目的として抗癌剤の長期投与を施行してきた。

またホルモン療法に対し抵抗性を示す進行した前立腺癌において、抗癌剤を動脈内に注入することにより副作用を軽減して効果を増大することが可能であった¹²⁾経験より、腎細胞癌に対しても動脈内注入療法を試みた。

stage I, II の 11 症例の経過観察期間は手術後3年2月から4カ月まで、平均1年8カ月である。このうち78歳の症例は2年6カ月後に癌死したが、他は健在である。症例数、経過観察期間ともに不十分なため効果判定はできないが、この癌死した症例のみが副作用のため治療を中止していることは興味深い。

一方 stage IV の 5 症例のうち3例は手術後1年7カ月以内に癌死したが、1例は2年5カ月生存した。stage IV に関しては本療法は今までの治療方法と結果において大差がなく、無効と思われる。今後 stage IV に対しては、使用薬剤を vinblastine に変更して静脈内投与とするか、他剤併用にかえることも考慮中である。

本療法の副作用のうち注目値するのは、腎機能障害である。加療前正常であった血清クレアチニン値が2.0 mg/dl 以上となり、同時に BUN も上昇したため3症例で休薬をよぎなくされた。このような症例で動注用カテーテルより、^{99m}Tc O₄ を注入する RI angiography を施行したところ、残存せる腎臓へ造影剤が取りこまれていることが判明した。カテーテルの先端部が、残存している腎臓の腎動脈部に移動し、高濃度の抗癌剤が流入したため腎機能障害をきたしたと思われる。したがって本療法中は血清クレアチニン、BUN の値に注意し、場合によってはカテーテル造影、RI angiography にてカテーテル先端の位置がカテーテル留置時と変わっていないかを確認する必要がある。

また動脈内投与により骨髄抑制などの副作用の軽減が可能かどうかを検討したが、われわれとはほぼ同じ対象に対し、同量を静脈内投与した報告が見当らず、比較することはできなかった。

結 語

腎細胞癌患者16例に対し、腎摘除術後 mitomycin C および fluorouracil を主体とする抗癌剤の動脈内注入療法を施行した。

stage I, II では 11 症例中副作用のため本療法を中止した1症例が手術後2年6カ月で癌死した。他の10例は平均観察期間が1年8カ月であるが健在である。

stage IV の 5 症例中4例が手術後2年5カ月以内に死亡した。

骨髄抑制を主とする副作用は全例に出現したが、投与を中止せざるをえなかったのは2例のみで、他は休薬により軽快し治療を続けることが可能であった。なお本療法では腎機能障害に注意する必要がある。

文 献

- 1) 里見佳昭・高井修道・近藤猪一郎・岩崎孝史・吉
 邑貞夫・福島修司・古畑哲彦・石塚栄一：腎細胞
 癌の stage および grade と予後. 日泌尿会誌
 72: 278~287, 1981
- 2) Jean B, deKernion JB and Berry D: The
 Diagnosis and Treatment of Renal Cell Carci-
 noma. Cancer 45: 1947~1956, 1980
- 3) Van der Werf-Messing B: Carcinoma of the
 kidney. Cancer 32: 1056~1061, 1973
- 4) Lokich JJ and Harrison JH: Renal cell carci-
 noma: Natural history and chemotherapeutic
 experience. J Urol 114: 371~374, 1975
- 5) Robson CJ, Churchill BM and Anderson W:
 The results of radical nephrectomy for renal
 cell carcinoma. J Urol 101: 297~301, 1969
- 6) 岩崎卓夫・川村寿一・吉田 修：腎癌の臨床—臨
 床症状, 臨床検査成績と予後との関係, および転
 移を有する症例について. 泌尿紀要 26: 273~
 283, 1980
- 7) 林正健二・加納勝利・小川由英・高橋茂喜・矢崎
 恒忠・石川 悟・根本真一・飯泉達夫・武島 仁
 ・北川龍一：ホルモン抵抗性前立腺癌に対する抗
 癌剤長期動注療法の検討. 臨泌 35: 1169~1172,
 1981

(1981年9月28日受付)